

1969

DISSERTATION

BONN

DIE OSMOLARE CLEARANCE
IM SÄUGLINGS- UND KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Jan Dyckmans
aus Kleve

Bonn 1969

DIE OSMOLARE CLEARANCE
IM SÄUGLINGS- UND KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Jan Dyckmans
aus Kleve
Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Priv.Do. Dr. J. Brodehl

Korreferent: Prof. Dr. H. Hungerland

Tag der mündlichen Prüfung: 15.4.1969

Aus der Universitätskinderklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. H. Hungerland

Herrn Priv.Do. Dr. J. Brodehl danke ich für die
Überlassung des Themas und die freundliche Unter-
stützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Druck: R.Schwarzbold, 5301 Witterschlick, Geltorfstr. 52

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>A L L G E M E I N E R T E I L</u>	4
A. <u>E i n l e i t u n g</u>	4
1.) Anatomische Vorbemerkungen	4
2.) Physiologie der Harnbereitung	4
3.) Die hormonelle Beeinflussung der Wasserrückresorption	6
4.) Besonderheiten in der Anatomie und Physiologie der Nieren in den ersten Lebensjahren	8
B. <u>C l e a r a n c e - M e t h o d e n</u>	9
1.) Der Begriff der "Clearance"	9
2.) Inulin-Clearance, PAH-Clearance, Filtratfraktion	9
3.) Der Begriff der "Osmolaren Clearance"	10
4.) Clearancewerte im Neugeborenen- und Säuglingsalter	12
C. <u>F r a g e s t e l l u n g</u>	13
II. <u>M E T H O D I S C H E R T E I L</u>	14
A. Patientengut	14
B. Beschreibung der Untersuchungsmethode	14
C. Beschreibung des Meßgerätes	16
D. Bemerkungen zu den benutzten Maßeinheiten	18
E. Prüfung der Aufbewahrungsmöglichkeit von Harn- und Serumproben	19
F. Berechnung der Osmolaren Clearance, Statistik	22
III. <u>E R G E B N I S S E</u>	24
A. Tabellen	24
B. Graphische Darstellungen	38
IV. <u>D I S K U S S I O N</u>	48
V. <u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>	54
VI. <u>L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S</u>	55

I. A L L G E M E I N E R T E I L

A. E i n l e i t u n g

Vor der Besprechung der Osmolaren Clearance soll kurz eine Übersicht über die Anatomie und Physiologie der Niere gegeben werden, sowie eine Darstellung der anatomischen und physiologischen Besonderheiten der Säuglingsniere. Dabei ist stets zu bedenken, daß über viele Prozesse heute noch große Unklarheiten und Meinungsverschiedenheiten bestehen.

1.) Anatomische Vorbemerkungen

Die Bausteine, aus denen der harnbereitende Teil der Nieren aufgebaut ist, sind die Nephrene. Jedes Nephron beginnt in der Rinde mit einem Nierenkörperchen (Glomerulum und Bowmannsche Kapsel), an welches sich der tubuläre Apparat anschliesst. Dieser gliedert sich in 4 Abschnitte:

1. Der Proximale Tubulus
2. Der dünne Teil der Henleschen Schleife, der bis in die Tiefe des Nierenmarks reicht
3. Der Distale Tubulus, der nach der Henleschen Schleife wieder empor aus dem Mark zur Rinde steigt.
4. Die Schaltstücke und Sammelrohre, die den Harn zum Nierenbecken bringen.

2.) Physiologie der Harnbereitung

Aus den Kapillarschlingen des Glomerulum wird das Ultrafiltrat abgepresst; ein Filtrat, das sämtliche Bestandteile mit Ausnahme der Eiweißkörper in der gleichen Konzentration enthält wie das Blutplasma. Da die Menge des täglich ausge-

schiedenen Ultrafiltrats beim Menschen etwa 170 Liter beträgt, während nur etwa 1 - 2 Liter Harn pro Tag ausgeschieden werden, da Stoffe im Harn fehlen, die im Ultrafiltrat nachweisbar sind (z.B. Glukose), und da umgekehrt manche Stoffe im Harn höher konzentriert sind als im Ultrafiltrat (z.B. Harnstoff), fällt dem tubulären Apparat bei der Verarbeitung des Ultrafiltrats eine vielfältige und entscheidende Rolle zu.

Diese Aufgaben werden einerseits gelöst durch passive Vorgänge wie

1.) Filtration

2.) Diffusion

entsprechend einem Konzentrationsgefälle, andererseits durch aktive Mechanismen wie

3.) Sekretion

4.) Resorption

entgegen einem Konzentrationsgefälle.

Die passiven Vorgänge wie Filtration und Diffusion spielen bei der Wiederaufnahme von gelösten Stoffen nur eine geringe Rolle und vor allen Dingen bei den Soluta, die nicht einer aktiven Resorption unterliegen (z.B. Harnstoff).

Die Sekretion von der Zelle in das tubuläre Lumen betrifft vor allem die H^+ und K^+ -Ionen. Auch die Ausschaltung der Rückdiffusion bei hoher tubulärer Harnstoffkonzentration kann man vielleicht als eine Art "negative Sekretion" ansehen.

Mit dem Wasser wird gleichzeitig Na und Cl im proximalen Tubulus in dem Maße rückresorbiert, daß der Tubulusharn hier dem Plasma isotonisch bleibt. Anscheinend ist die Rückresorption des Na der primäre "aktive" Vorgang, während die Rückresorption des Wassers sekundär und durch osmotische Veränderungen bedingt ist. (vgl. H u n g e r l a n d 1954)

Die Rückresorption des Wassers beträgt 85 - 99,8% des Ultrafiltrats. Sie geht im proximalen und distalen Tubulus vor sich, wobei rund $4/5$ auf den proximalen und rund $1/5$ auf den distalen Tubulusabschnitt (einschliesslich der Sammelrohre) entfallen. Bei beiden Abschnitten darf man sich den Mechanismus wohl so vorstellen, daß eine aktive Rückresorption mancher Soluta

- besonders Na^+ - durch die Tubulusepithelien stattfindet, welcher dann eine passive Rückdiffusion des Wassers folgt. Da die proximalen Tubulusepithelien (zitiert nach B r o d 1964) nicht imstande sind, einen osmotischen Gradienten zu bilden, diffundiert das Wasser genau entsprechend der aktiven Rückresorption gelöster Teilchen ins Interstitium zurück. Hier behält der Harn also seinen osmotischen Druck; man spricht deshalb von einer isoosmotischen Rückresorption des Wassers im proximalen Tubulus. Im distalen Tubulus haben dagegen die Epithelzellen die Fähigkeit, ein osmotisches Druckgefälle aufrecht zu erhalten. Da auch hier beträchtliche Mengen Wasser rückresorbiert werden, - man spricht von einer nichtisoosmotischen Wasserrückresorption - entsteht im distalen Tubulus der endgültige konzentrierte Blasen-harn.

So vermag der distale Tubulus durch Rückkehr hypotoner oder hypertoner Flüssigkeit in das Blut (bzw. durch Bildung eines mehr oder weniger konzentrierten Harns) die Homöostase des inneren Milieus aufrecht zu erhalten.

3.) Die hormonelle Beeinflussung der Wasserrückresorption

Von entscheidender Bedeutung für die Wasserrückresorption und damit für die Osmoregulation durch den distalen Tubulusabschnitt ist das "antidiuretische Hormon" (ADH) des Hypophysenhinterlappens (Vasopressin, Adiuretin). Die vermehrte Ausschüttung des ADH wird erreicht durch:

1. Reizung der Osmorezeptoren im Bereich der Arteria carotis interna
2. Reizung von Volumenrezeptoren, hauptsächlich im linken Vorhof
3. allgemeine nervöse Reizung (z.B. Schmerz und Erregung)

ADH erreicht auf dem Blutwege die Niere und wird dort und in der Leber abgebaut.

Man diskutiert heute eine doppelte Wirkungsweise des ADH:

(vgl. U l l r i c h 1959, B r o d, R e i n - S c h n e i d e r)

1. ADH erhöht die Wasserpermeabilität der distalen Tubuluswand und der Sammelrohre.
2. Auch der Natriumtransport der Tubuluszellen wird durch ADH erhöht und so die Wasserrückresorption aus den Sammelrohren vermehrt. Die Zunahme des osmotischen Druckes im peritubulären Gewebe ist im wesentlichen bedingt durch die Zunahme von Na^+ (mit entsprechendem Anion, besonders Cl^-).

Im einzelnen ist der Mechanismus der distalen tubulären Wasserrückresorption und Harnkonzentrierung noch nicht vollständig geklärt. Die Anschauungen darüber basieren auf zahlreichen Untersuchungen und Experimenten (Ulrich 1955, 1956, 1957; Wirtz 1956, 1960; Hargitay 1951; Kuhn 1959).

Wirtz (1956) gelang es, bei der Rattenniere distale Tubuli in ihrem Verlauf zu punktieren, und er kam zu der Feststellung, daß der Harn anfangs des distalen Tubulus hypoton ist und erst im weiteren Verlauf höchstens isoton werden kann. Erst im Bereich vom Tubulusende bis zum Nierenbecken, also in den Schaltstücken und Sammelrohren, wurde ein hypertoner Harn produziert.

Diese Beobachtung wird folgendermaßen gedeutet:

Die Wand des distalen Tubulus ist nur gering wasserdurchlässig. (Durch ADH kann diese geringe Wasserdurchlässigkeit allerdings verbessert werden.) Nach aktiver NaCl-Resorption vermag das Wasser dem Salz nicht zu folgen und verbleibt mit geringerer osmotischer Ladung im distalen Tubuluslumen. Durch den Transport des NaCl wird das peritubuläre Interstitium jedoch hypertont, sodaß aus den umliegenden Schaltstücken und Sammelrohren Wasser ins Interstitium diffundieren kann: Der Harn in den Schaltstücken und Sammelrohren wird konzentriert. Dieser Vorgang wird verstärkt und "multipliziert" (Hargitay 1951) durch die Henleschen Schleifen, deren Wirkung Wirtz (1960) und Kuhn (1959) mit der eines Haarnadelgegenstromsystems vergleichen.

Als weiteres Hormon beeinflusst das Aldosteron aus der Nebennierenrinde die Wasserrückresorption: Aldosteron erhöht die rückresorbierende Fähigkeit der distalen Tubuli für Na^+ , in dessen Gefolge eine entsprechende Wasserrückresorption stattfindet.

4.) Besonderheiten in der Anatomie und Physiologie der Nieren in den ersten Lebensjahren

Die Säuglingsniere und die Niere des Kleinkindes weisen abweichend vom bisher Gesagten einige Besonderheiten auf:

(nach H u n g e r l a n d 1954 und F r i e d e r i s z i k 1954)

Die Gesamtzahl der Glomerula (2 Millionen) ist um die 35. Schwangerschaftswoche bereits erreicht. Allerdings sind die Glomerulumschlingen noch nicht so zahlreich und eng. Dabei sind sie von einem kubisch - zylindrischen Epithel überzogen, das sich erst allmählich in die endgültige, dünne Pericytenmembran umbildet. Diese Entwicklung ist erst im 2. Lebensjahr vollständig abgeschlossen.

Auch der tubuläre Apparat ist beim reifen Neugeborenen zwar vollständig angelegt, aber noch nicht voll ausgereift. Besonders die Henleschen Schleifen und die distalen Tubuli sind sehr viel kürzer als im späteren Leben. Die Verlängerung der Tubuli schreitet von proximal nach distal fort. Die Niere im ganzen ist erst zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr (frühestens jedoch ab dem 7. Lebensmonat) voll ausgereift.

So können nach H u n g e r l a n d (1954) Säuglinge erst einige Monate nach der Geburt einen ebenso konzentrierten Harn produzieren wie Erwachsene. (Neugeborenenharn: maximale Konzentration 624 mosm/l; Erwachsenenharn: maximale Konzentration bis 1 300 mosm/l) Bis dahin benötigen sie zur Ausscheidung der gleichen Menge gelöster Substanz wesentlich grössere Harnmengen als die Erwachsenen. Deshalb ist der junge Säugling auch viel weniger widerstandsfähig gegen Wassermangel.

Der Neugeborene kann seine geringe Konzentrationsfähigkeit nicht durch eine vermehrte Harnmenge ausgleichen; seine Fähigkeit, den Harn zu diluieren, ist also auch begrenzt.

H u n g e r l a n d (1954) spricht daher von einer "physiologischen Isosthenurie" der ersten Lebenstage.

B. C l e a r a n c e - M e t h o d e n

1.) Der Begriff der "Clearance".

Im folgenden Abschnitt soll auf eine Untersuchungsmethode eingegangen werden, die eine differenzierende Nierenfunktionsdiagnostik erlaubt: Die Nieren-Clearance (engl. to clear = reinigen). Die Clearance (C) gibt dasjenige Plasmavolumen an, das von einer bestimmten Substanz gereinigt, geklärt wurde. Mit Hilfe der einfachen Formel

$$C = \frac{U \cdot V}{P}$$

läßt sich die Clearance jeder beliebigen harnpflichtigen Substanz aus drei Einzelwerten berechnen. Dabei ist:

C = der Clearance-Wert angegeben in ml/min

U = die Harnkonzentration der betreffenden Substanz

V = die Harnmenge pro Minute

P = die Plasmakonzentration der betreffenden Substanz.

2.) Inulin-Clearance, PAH-Clearance und Filtratfraktion

Würde man einen Stoff untersuchen, der erstens im Glomerulum vollständig filtrierbar ist und zweitens im Tubulussystem weder sezerniert noch reabsorbiert wird, so gäbe die Clearance dieses Stoffes das Volumen des Ultrafiltrats (V_1) an. Denn da in diesem Falle die im Harn ausgeschiedene Substanzmenge (errechnet durch $M = U \cdot V$) gleich der Substanzmenge im Ultrafiltrat ist, andererseits die Konzentration im Ultrafiltrat der Plasmakonzentration entspricht, gilt für die Substanzmenge ebenso:

$$M = V_1 \cdot P$$

Nach dem Gleichsetzen beider Formeln ergibt sich für das Volumen des Ultrafiltrates:

$$(C_n) V_1 = \frac{U \cdot V}{P}$$

Als Stoffe, die den obigen Bedingungen genügen, hat man Inulin, Mannit, Sorbit und andere gefunden. Der Normalwert der Inulin-Clearance beträgt bei einem Menschen von 1,73 m² Körperober -

-fläche 120 - 125 ml/min. Da die Inulin-Clearance dem Ultrafiltratvolumen entspricht, und der Tag 1440 Minuten hat, errechnet sich das tägliche Ultrafiltratvolumen mit $120 \cdot 1440 = 172,8 \text{ l.}$

Bestimmte Stoffe, so das Diodrast und die Paraaminohippursäure (PAH), werden aufgrund ihrer zusätzlichen tubulären Sekretion praktisch bei einem Nierendurchgang aus dem Blut eliminiert. Allerdings muß der Plasmaspiegel genügend niedrig liegen (höchstens 5 mg %). Die Clearance dieser Stoffe ist also praktisch ein Maß für den "effektiven renalen Plasmafluß" (ERPF). Bei einem Durchschnittswert der PAH-Clearance von $600 - 700 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und einem mittleren Hämatokrit von 42 % ergibt sich eine effektive Durchblutungsgröße von rund 1200 ml/min; das ist ein Viertel des Herzminutenvolumens. Somit kann mit Hilfe des Clearance-Verfahrens einmal die Ultrafiltratmenge zum anderen die durch die Niere fließende Plasmamenge bestimmt werden.

Das Verhältnis des renalen Plasmaflusses zum Ultrafiltratvolumen gibt an, wieviel des durchströmenden Plasmas filtriert wird, und wird als Filtratfraktion (FF) bezeichnet. Sie liegt normalerweise bei 0,2; das heißt: 20 % des durchströmenden Plasmas wird in den Glomerula filtriert.

3.) Der Begriff der "Osmolaren Clearance"

Im Rahmen dieser Arbeit interessiert speziell die Osmolare Clearance (C_{osm}). Errechnet wird sie nach der Formel:

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}}$$

Dabei ist:

- U_{osm} = die Osmolalität des Harns
- V = das Harnminutenvolumen
- P_{osm} = die Osmolalität des Plasmas.

Fre y, Schirmeister und Henning (1954) bezeichnen die Osmolare Clearance als "Clearance der Harnfixasumme". Bei W e s s o n und Anslow (1952) wird sie definiert als das Flüssigkeitsvolumen,

in dem die je Zeiteinheit (Minute) ausgeschiedenen osmotisch wirksamen Harnbestandteile isoton dem inneren Milieu gelöst werden können. Folgt man der allgemeinen Definition der Clearance, so gibt die Osmolare Clearance dasjenige Plasmavolumen an, das von seiner osmotischen Ladung befreit wurde.

Für das Verständnis der speziellen Fragestellung dieser Arbeit ist die letztgenannte Definition die geeignetste. Man muß sich jedoch vor Augen halten, daß der Clearance-Begriff ein rein fiktiver Begriff ist, und seine Ergebnisse rein rechnerische Größen sind.

Nach R e i n - S c h n e i d e r (1964) beträgt die mittlere Menge osmotisch wirksamer Bestandteile in 170 l Ultrafiltrat 1718 g. Davon werden in den Tubuli 1668 g rückresorbiert. Etwa 50 g dieser Substanzen erscheinen im 24-Stunden-Harn, das ist der 34. Teil der Gesamtmenge osmotischer Bestandteile im Ultrafiltrat (1718 g). Da $1/34$ des Ultrafiltrats gleich 3,5 ml/min ist, hat man so eine ungefähre Vorstellung von der Größenordnung der Osmolaren Clearance.

Eine andere Clearance-Untersuchung ist die "Freiwasser-Clearance". Sie gibt die Menge des pro Minute von der Niere ausgeschiedenen osmotisch freien Wassers an. Errechnet wird sie nach der Formel:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Dabei gilt:

C_{H_2O}	=	Freiwasser-Clearance
V	=	Harnmenge pro Minute
C_{osm}	=	Osmolare Clearance

Eine indirekte Berechnung der Osmolaren Clearance aus dem Harnvolumen und der Freiwasser-Clearance bei 27 Versuchspersonen unter Wasserdiurese nach einer Tabelle (Nr.15) von B r o d (1964) ergab für C_{osm} : 3,4 ml/min.

Es erhebt sich nun die Frage, ob und wie sich die Clearance-Werte im Säuglings- und Kindesalter mit denen der Erwachsenen vergleichen lassen. Als Bezugssystem fand van Slyke die Körperoberfläche. Er wies darauf hin, daß sich die bei Kindern jenseits des zweiten Lebensjahres gewonnenen Harnstoff-Clearance-Werte

untereinander und mit denen der Erwachsenen vergleichen lassen, wenn man sie auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezieht. R u b i n (1949) zeigt, daß diese Verhältnisse in gleicher Weise bei Anwendung anderer Clearance-Methoden bestehen, somit auch bei der Osmolaren Clearance.

4.) Clearancewerte im Neugeborenen- und Säuglingsalter

Legt man die Körperoberfläche als Vergleichsbasis zugrunde, so kann über die Clearancewerte des Neugeborenen und des Säuglings nach H u n g e r l a n d (1954) folgendes gesagt werden:

- a.) Die Glomerulumfiltration in der Neugeborenenperiode ist nur halb so groß wie die des Erwachsenen. (Die Inulin-Clearance des Neugeborenen beträgt etwa 13 - 40 % der des Erwachsenen.) Im allgemeinen erreicht sie erst am Ende des 1. Lebensjahres die Erwachsenenwerte.
- b.) Die Harnstoff-Clearance, die hauptsächlich von der Glomerulumfiltration abhängig ist, beträgt etwa 55 - 66 % der des Erwachsenen.
- c.) Die NaCl-Clearance, die von der Funktion der Glomerula und der Tubuli abhängig ist, erreicht beim jungen Säugling nur $1/5$ des Erwachsenenwertes.
- d.) Trotz hoher Phosphatkonzentration des Plasmas ist die Phosphat-Clearance beim Säugling nur gering.
(Phosphat-Clearance-Wert beim Neugeborenen: 0,21 - 6,40, beim Erwachsenen 17,3 - 19 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$.)

C. Fragestellung

Es hat sich gezeigt, daß die Säuglingsniere in Aufbau und Funktion sich deutlich von der Niere des Erwachsenen unterscheidet. Anatomisch ist die Niere des Neugeborenen und des Säuglings noch ein unreifes Organ, über dessen anatomisch-histologische Weiterentwicklung hinreichend Klarheit besteht.

Zahlreiche Untersuchungen über die Physiologie der Säuglingsniere und der Neugeborenniere haben wesentliche Unterschiede zur Erwachseneniere aufgezeigt. Oft kann relativ genau angegeben werden, zu welchem Zeitpunkt die Niere in dieser oder jener Funktion voll ausgereift ist.

Zwischen Säuglingen und Erwachsenen vergleichende Clearance-Untersuchungen verschiedener Substanzen brachten mehr oder weniger grosse Unterschiede.

Da sich in der gesichteten Literatur keine Angaben über die Osmolare Clearance im Säuglings- oder Kindesalter fanden, sollen im Rahmen dieser Arbeit derartige Werte ermittelt werden.

II. M E T H O D I S C H E R T E I L

A. Patientengut

Bei 83 Kindern aus der Universitätskinderklinik Bonn wurde die Osmolare Clearance im Rahmen von Routineuntersuchungen bestimmt. Es handelte sich um 17 Säuglinge, 40 Kleinkinder und 26 Kinder im schulpflichtigen Alter.

Da bei allen Kindern die Indikation zur Clearance-Untersuchung bestehen mußte, wurden nur wenige Kinder ohne jegliche Krankheitszeichen untersucht. 34 Patienten hatten verschiedene Nierenerkrankungen, 22 Patienten hatten Stoffwechsel- oder endokrine Störungen, und bei 22 Patienten bestanden Cerebralschäden und Wachstumsstörungen unklarer Art. 5 Kinder wurden im Rahmen von Familienuntersuchungen untersucht; sie waren also gesund.

Sämtliche Kinder wurden nach der Höhe des glomerulären Filtrats (C_{In}) eingeteilt. Als untere Grenze der normalen glomerulären Filtration wurde eine Inulin-Clearance von $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ angesehen. Alle Ergebnisse, die unter diesem Wert lagen, galten als erniedrigt. Bei den untersuchten Kindern befanden sich 54 mit normaler und 29 mit erniedrigter Inulin-Clearance.

9 Kinder hatten eine salzarme oder salzlose Kost erhalten; die übrigen erhielten eine normale, altersentsprechende Ernährung.

B. Beschreibung der Untersuchungsmethode

Die verwendete Clearance-Untersuchungsmethode wurde weitgehend der Veröffentlichung von S t a l d e r (1960) entnommen.

S t a l d e r untersuchte lediglich Kinder über 4 Jahre, da er festgestellt hatte, daß die Untersuchung bei jüngeren Patienten in der Regel zu "schärfstem Protest" führte. Ähnliche, wenn auch nicht so eindeutige Beobachtungen machte F r i e d e r i s z i c k (1954). Eine Clearance-Untersuchung bei einem unruhigen Patienten ist jedoch zwecklos, da es dabei zu wesentlichen Verfälschungen der Ergebnisse kommen würde. So konnte V e s t e r d a l (1954)

bei Säuglingen beobachten, daß durch den Schmerz einer subcutanen Infusion nicht nur die Durchblutungsgrösse der Nieren, sondern auch die Menge des Ultrafiltrats merklich erniedrigt werden kann. In der Einleitung war darauf verwiesen worden, daß Schmerz und psychische Erregung die ADH-Ausschüttung zu ändern vermögen.

Bei den Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurde die Beobachtung gemacht, daß die meisten Säuglinge bei der Untersuchung verhältnismässig ruhig blieben, das heisst weder schrien noch strampelten. Lediglich bei debilen oder auch sonst leicht erregbaren Kindern ergaben sich ab und zu Schwierigkeiten. Daß eine Clearance-Untersuchung abgebrochen werden mußte, weil ein Kind sich gegen jede, auch schmerzlose Prozedur wehrte, kam nicht vor.

Unangenehme oder gar bedrohliche Folgeerscheinungen wurden nie festgestellt. Es konnten selbst Säuglinge im Alter von wenigen Wochen einer Clearance-Untersuchung unterzogen werden, wenn auf ein gutes Verhältnis von Diurese zur Wasserzufuhr geachtet wurde, um eine Wasserintoxikation zu vermeiden.

Normalerweise bestand eine vollständige Clearance-Untersuchung aus 4 Untersuchungsabschnitten:

1. Reine Inulin-Clearance
2. Gleichzeitige Inulin + PAH - Clearance
3. Belastung mit
 - a. PO_4 oder
 - b. PAH oder
 - c. Glukose
4. Vasopressin-Test.

Dieses Schema wurde sehr variiert: Je nach Allgemeinzustand des Kindes, je nach Diagnose und Fragestellung wurde beispielsweise sofort mit der gleichzeitigen Inulin + PAH-Clearance begonnen und als Zweites und Drittes eine PO_4 - oder Glukose-Belastung oder beides angeschlossen. Bei Säuglingen verzichtete man allerdings meist auf eine Belastung, sodaß nur Nr. 1. und Nr. 2. durchge - führt wurden. Gemeinsame Glucose- und PAH-Belastungen - wie S t a l d e r (1960) sie angibt - wurden nicht durchge-

-führt, da Glucose und PAH zusammen einen Komplex bilden, der bei der späteren PAH-Bestimmung im Plasma nicht erfasst wird. Auf diese Weise entgeht ein Teil des PAH der Messung.

Vor Beginn der Untersuchung bekam das nüchterne Kind etwa 20 ml/kg ungesüßten Tee zu trinken. Während der gesamten Untersuchungszeit erhielt es je nach Körpergewicht und Diurese alle 15 - 20 Minuten etwa 20 - 100 ml Tee.

Jeder Untersuchungsabschnitt dauerte 2 Stunden. Er begann mit einer intravenösen Primoinjektion von Inulin bzw. PAH, damit schnell ein ausreichend hoher Plasmaspiegel erreicht wurde. Anschliessend wurde mit einer entsprechenden Dauerinfusion fortgefahren. Die Menge und Konzentration der einzelnen Injektionen und Infusionen richtete sich nach dem Körpergewicht bzw. nach der Körperoberfläche (vgl. S t a l d e r 1960). Nach Anlegen der Infusion wurde die Harnblase katheterisiert.

In der 2. Stunde des Untersuchungsabschnittes wurde zunächst eine Blutprobe (P_1) aus der Vene entnommen. Nach einer Blasenspülung - erst mit sterilem, körperwarmen Wasser, dann mit Luft - folgten 2 Harnsammelperioden (U_1 / U_2) von je 20 Minuten Dauer. (Zwischen den Harnsammelperioden wurde ebenfalls die Blase gespült.) Abschliessend wurde eine zweite Blutprobe (P_2) entnommen.

Zu bemerken ist noch, daß die zu Beginn eines Untersuchungsabschnittes angelegten Infusionen bis zum Ende der gesamten Untersuchung fortgeführt wurden.

C. Beschreibung des Meßgerätes

Zur Messung der Osmolalität kann man die Gefrierpunktserniedrigung heranziehen: Lösungen haben einen tieferen Gefrierpunkt als die reinen Lösungsmittel. Dabei sinkt der Gefrierpunkt proportional der Zahl der in der Lösung sich befindlichen Teilchen. Die Gefrierpunktserniedrigung einer molaren Lösung beträgt $-1,858^\circ \text{C}$.

Aus der gemessenen Gefrierpunktserniedrigung (ΔT) erhält man die Osmolalität nach der Formel:

$$\text{Osmolalität} = \frac{\Delta T}{1,858}$$

Die eigenen Untersuchungen wurden mit dem Osmometer der Firma Dr. Ing. Herbert K n a u e r , Berlin 33, Davoserstr. 28 durchgeführt, der nach dem Prinzip der Gefrierpunktserniedrigung arbeitet. Der Apparat besteht aus einem Kühlteil, einem Meßteil und einem Meßkopf.

Im Kühlteil befindet sich ein Halbleiter, der beim Anlegen einer Spannung entsprechend dem Peltier-Effekt an einem Ende abkühlt, während das andere Ende wärmer wird. Diese Wärme wird durch Wasserkühlung abgeleitet. An das kalte Ende des Halbleiters ist eine Kühlschelle zur Aufnahme des Meßgefäßes montiert. Der Meßkopf ist durch ein Kabel an den Meßteil angeschlossen. Hauptteil des Meßkopfes ist ein Thermistor (Temperaturfühler) und ein elektromagnetischer Rührer. Das Meßteil selbst trägt in der Hauptsache ein elektrisches Anzeigeinstrument, das die vom Thermistor kommenden, je nach Temperatur veränderten Ströme mißt.

Zu Beginn der Messung wird der Thermistor des Meßkopfes in ein Meßgefäß mit der zu untersuchenden Lösung gesteckt. In dieser Anordnung kommt das Meßgefäß in die Kühlschelle des Kühlteils. Die langsame Abkühlung und Unterkühlung der Lösung zeigt das Meßteil an. Wenn die Lösung einen konstanten Unterkühlungsgrad erreicht hat, wird der elektromagnetische Rührer durch Knopfdruck ausgelöst, und die Probe gefriert sofort. Durch den Gefriervorgang (Auskristallisierung) wird Wärme frei: Der Zeiger des Meßteils steigt wieder und bleibt bei der Temperatur stehen, die der Gefrierpunktserniedrigung und der Osmolalität der Lösung entspricht. Dieser Wert wird als Messungsergebnis abgelesen, da die Skala des Anzeigeinstrumentes nicht in Temperaturgrade, sondern in Milliosmol (mosm) geeicht ist.

Der Osmometer der Firma Knauer ist eine elegante, schnelle und genaue Methode zur Osmolalitätsbestimmung. Folgende Vorteile sind besonders hervorzuheben:

1. Für jede Messung benötigt man lediglich 0,1 ml der entsprechenden Lösung. Der grosse Vorteil wird deutlich, wenn man bedenkt, daß bei der Clearance-Untersuchung nur wenige Milliliter Plasma anfallen, aus denen meist auch noch andere Substanzbestimmungen vorgenommen werden sollen.
2. Eine Messung dauert etwa 3 Minuten.
3. Die vom Hersteller angegebene Fehlerbreite beträgt $\pm 1 - 2 \%$ oder bei Werten unter 100 mosm $\pm 1-2$ mosm. Der vielfach gebräuchliche "Beckmann-Apparat" zur Gefrierpunktbestimmung hat nach K ö h l e r (1960) eine mittlere Gefrierpunktabweichung von $\pm 0,01356^{\circ} \text{C}$, das entspricht etwa $\pm 7,3$ mosm.

Da das Gerät sehr empfindlich ist, ist ein peinlich genaues und sauberes Arbeiten eine wesentliche Voraussetzung für gute Messungsergebnisse.

Das Gerät wird seit 4 Jahren in der Kinderklinik der Universität Bonn benutzt und bringt nach anfänglichen Schwierigkeiten exakte und gut reproduzierbare Werte.

D. Bemerkungen zu den benutzten Maßeinheiten

Das Osmol (osm) stellt die Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ osmotisch wirkenden Teilchen einer Substanz (unter Annahme einer vollständigen Dissoziation) in wässriger Lösung dar. Die Masse kann außer Betracht gelassen werden, da für den osmotischen Druck lediglich die Teilchenzahl von Bedeutung ist.

Die Osmolkonzentration je Liter Lösung (Volumeneinheit) wird als Osmolarität bezeichnet, die Osmolkonzentration je Kilogramm Wasser (Gewichtseinheit) als Osmolalität. Bei Lösungsmitteln mit einem spezifischen Gewicht ungleich 1 macht sich dieser Unterschied praktisch bemerkbar: Wenn beim Blutserum die Osmolalität 300 mosm beträgt (300 mosm je 1000 g Wasser), errechnet sich seine Osmolarität zu 282 mosm (282 mosm je Liter Serumflüssigkeit). Für die Betrachtung osmotischer Verhältnisse eignet sich die Osmolalität besser als die Osmolarität, da in erster Linie nur das

Verhältnis Moleküle der gelösten Substanz zu Molekülen des Wassers eine Rolle spielt. (Da in 1 Liter Serum nur 940 ml Wasser sind, ergibt sich oben die geringere Osmolarität.)

Ermittelt man die Osmolkonzentration einer Lösung mittels der Gefrierpunktserniedrigung, erhält man Werte, die mit der Osmolalität identisch sind. (vgl. Documenta Geigy) So soll auch in dieser Arbeit streng der Ausdruck Osmolalität beibehalten werden, obwohl diese wörtliche Unterscheidung zur Osmolarität von vielen Autoren nicht immer eingehalten wird.

E. Prüfung der Aufbewahrungsmöglichkeit von Harn- und Serumproben

Da es meist nicht möglich war, die bei der Clearance-Untersuchung angefallenen Harn- und Serumproben noch am gleichen Tag zu bearbeiten, wurden die Proben im Gefrierschrank tiefgefroren. Bei dieser üblichen Aufbewahrungsmethode bleibt vor allem die Konzentration der Elektrolyte und der anderen Substanzen voll erhalten, ohne daß eine bakterielle Zersetzung stattfinden kann.

Das Eiweiß des Serums und gegebenenfalls des Harns wird durch den Gefriervorgang jedoch denaturiert. Obwohl Eiweiß infolge der Größe seiner Moleküle osmotisch nur minimal wirksam ist, war es denkbar, daß sich durch diese Denaturierung des Eiweißes die Molekülzahl in den Proben wesentlich erhöhte und damit auch die Osmolalität. Ausserdem war aufgefallen, daß eine Serumprobe, wenn sie während einer Messung im Osmometer unterkühlt und gefroren war, bei einer neuerlichen Messung eine wesentlich höhere Osmolalität aufwies.

Um zu prüfen, ob sich die tiefgefrorenen Proben hinsichtlich ihrer Osmolalität verändern, wurde ein Vorversuch durchgeführt: Die Osmolalität von insgesamt 43 Serumproben und 44 Harnproben wurde sofort (d.h. einige Stunden) nach der Abnahme vom Patienten gemessen. Anschliessend wurden diese Proben eingefroren und verblieben unterschiedlich lange (von einem Tag bis zu 3 Monaten) im Tiefgefrierschrank. Danach wurden sie entweder langsam bei

Zimmertemperatur oder schnell im heissen Wasserbad aufgetaut und im Osmometer gemessen.

Es zeigte sich, daß die Osmolalität in vielen Fällen unverändert geblieben war. In anderen Fällen war sie etwas erhöht oder erniedrigt. Diese Differenzen lagen sämtlich im Fehlerbereich unseres Gerätes ($\pm 1-2\%$ bzw. bei Werten unter $300 \text{ mosm} \pm 1-2 \text{ mosm}$).

(Siehe Tabelle A)

Beim Serum ergab sich als arithmetisches Mittel der gesamten Differenzen eine minimale Erhöhung von $+ 0,86 \text{ mosm}$. Betrachtet man die Fälle, bei denen die Osmolalität angestiegen war (Anzahl: 25), betrug das arithmetische Mittel ihrer Differenzen $+2,5 \text{ mosm}$. Bei den Fällen mit erniedrigter Osmolalität (Anzahl: 12) errechnete sich das arithmetische Mittel zu $-2,0 \text{ mosm}$. In 6 Fällen zeigte sich überhaupt kein Unterschied. Da im Falle des Serums eine Fehlerbreite von etwa $\pm 5 \text{ mosm}$ durch das Gerät vorgegeben ist, kann man sagen, daß die Plasmaosmolalität durch den Vorgang des Tiefgefrierens praktisch nicht verändert wurde.

Bei den Harnproben ergab sich dasselbe:

Das arithmetische Mittel der Differenzen aus allen 44 Fällen betrug: $-0,07 \text{ mosm}$. 13 Fälle wiesen eine durchschnittliche Osmolalitätssteigerung von $+ 2,0 \text{ mosm}$ auf; bei 18 Fällen lag ein Absinken vor, das im Mittel $-1,5 \text{ mosm}$ betrug.

In der folgenden Tabelle sind die Werte nach der Größe der Differenzen geordnet. Die Aufstellung zeigt, daß fast alle Werte auf der Serum- wie auf der Harnseite im zulässigen Fehlerbereich liegen. Als einzige befinden sich die Harnproben Nr. 40 - 44 oberhalb der Fehlergrenze.

Einige Proben (10 Stück) hatten vor dem Einfrieren zwischen 1 und 5 Tagen lediglich in einem normalen Kühlschrank gestanden; 4 andere Proben waren nach dem Auftauen gemessen und anschließend wieder eingefroren worden, um später ein zweitesmal gemessen zu werden. Auch in diesen Fällen blieben die Differenzen innerhalb der genannten Fehlergrenze.

Da die Dauer des Eingefrorenseins (1-90 Tage) und die Art des Wiederauftauens (Wasserbad oder Zimmertemperatur) keinen

Tabelle A

Gegenüberstellung der Osmolalität von Serum- und Harnproben vor und nach dem Tiefgefrieren in einem Gefrierschrank.

<u>Serum</u>				<u>Harn</u>			
Nr.d. Probe	mosm vor dem Einfrieren	mosm nach dem Einfrieren	Differenz	Nr.d. Probe	mosm vor dem Einfrieren	mosm nach dem Einfrieren	Differenz
1	279	279	0	1	56	56	0
2	275	275	0	2	61	61	0
3	276	276	0	3	42	42	0
4	276	276	0	4	38	38	0
5	279	279	0	5	77	77	0
6	276	276	0	6	50	50	0
7	283	282	-1	7	139	139	0
8	291	290	-1	8	90	90	0
9	271	270	-1	9	90	90	0
10	272	273	+1	10	105	105	0
11	290	291	+1	11	54	54	0
12	276	277	+1	12	48	48	0
13	267	268	+1	13	72	72	0
14	292	290	-2	14	48	47	-1
15	294	292	-2	15	44	43	-1
16	272	270	-2	16	54	53	-1
17	275	273	-2	17	36	35	-1
18	274	272	-2	18	54	53	-1
19	290	288	-2	19	38	37	-1
20	286	288	+2	20	77	76	-1
21	275	277	+2	21	42	41	-1
22	248	250	+2	22	66	65	-1
23	276	278	+2	23	199	198	-1
24	283	285	+2	24	37	38	+1
25	273	275	+2	25	33	34	+1
26	270	272	+2	26	44	45	+1
27	269	271	+2	27	79	80	+1
28	264	266	+2	28	52	50	-2
29	286	288	+2	29	32	30	-2
30	273	270	-3	30	72	70	-2
31	293	290	-3	31	103	101	-2
32	282	285	+3	32	400	398	-2
33	278	281	+3	33	326	324	-2
34	279	282	+3	34	82	84	+2
35	252	255	+3	35	112	114	+2
36	277	280	+3	36	172	174	+2
37	293	296	+3	37	109	111	+2
38	288	291	+3	38	69	71	+2
39	273	269	-4	39	79	81	+2
40	274	278	+4	40	76	73	-3
41	270	274	+4	41	75	72	-3
42	281	285	+4	42	94	97	+3
43	245	250	+5	43	80	83	+3
				44	87	90	+3
Arithm. Mittel d. Diff.			+0,86				-0,07

gesetzmäßigen Einfluß auf die Osmolalitätsdifferenz erkennen ließ, wurde auf die Eintragung dieser Angabe in die Tabelle verzichtet.

Die Steigerung der Osmolalität bei zweimaligem Messen im Osmometer lässt sich vielleicht aus der unterschiedlichen Dauer des Einfriervorganges erklären:

Während die Substanz im Gefrierschrank viele Minuten zum Einfrieren braucht, geschieht das im Osmometer schlagartig: Die Probe wird erst auf etwa -7°C unterkühlt und gefriert dann plötzlich durch eine mechanische Bewegung. Wahrscheinlich werden die in der Lösung befindlichen Moleküle dabei so sehr zerstört, daß es zu einer deutlichen Erhöhung der Teilchenzahl kommt.

Dieser Vorversuch zeigte, daß die bei der Clearance-Untersuchung anfallenden Serum- und Harnproben ohne Bedenken längere Zeit im Tiefkühlschrank eingefroren werden konnten.

F. Berechnung der Osmolaren Clearance, Statistik

Die Berechnung der Osmolaren Clearance erfolgte nach der in der Einleitung angegebenen Formel:

$$C_{\text{osm}} = \frac{\text{Harnosmolalität} \cdot \text{Harnminutenvolumen} \cdot \text{Faktor F}}{\text{Serumosmolalität}}$$

Der Faktor F bedeutet:

$$F = \frac{1,73 \text{ m}^2}{\text{Körperoberfläche des untersuchten Kindes}} \quad (\text{Normale Körperoberfläche des Erwachsenen})$$

Die einzelnen Zeitpunkte der Harnsammelperioden und der Blutabnahmen sowie die in den einzelnen Blutproben ermittelten Serumwerte wurden in Bezug auf Zeit und Osmolalität in ein Koordinatensystem (Millimeterpapier) eingetragen. Durch graphisches Interpolieren konnten dann die für die Clearance-Berechnung maßgebenden Serumosmolalitäten abgelesen werden.

Die weitere Berechnung wurde mit dem Rechenschieber hinreichend genau durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse wurde nach folgenden Formeln vorgenommen:

1. Die Standard-Abweichung (s) wurde unter Annahme einer annähernden Normal-Verteilung nach der Gleichung berechnet:

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2 - N \bar{x}^2}{N - 1}}$$

Wobei gilt: $\sum x^2$ = Summe der Quadrate aller Werte

N = Anzahl der Werte

$\bar{x}^2$ = Quadrat des arithmetischen Mittels

2. Einen anschaulichen Wert vermittelt der Variationskoeffizient (VK): Er gibt den prozentualen Anteil der Standard-Abweichung am Mittelwert an. Mehrere Normalverteilungen lassen sich so untereinander vergleichen.

$$VK = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

Wobei gilt: s = Standard-Abweichung

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel

3. Zur Prüfung, ob die Differenz der Mittelwerte zweier Reihen signifikant ist, wurde der t-Test nach STUDENT angewandt.

Da die zu untersuchenden Differenzen stets sehr gering waren, wurde für diese Arbeit eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von

$$p < 0,05$$

festgelegt.

III. ERGEBNISSE

A. Tabellen

In den Tabellen B, C und D werden die Messungsergebnisse nach dem Lebensalter geordnet zusammengestellt.

In der Tabelle B werden die Patienten mit einer normalen Inulin-Clearance (C_{Inulin} über 90 ml/min/1,73 m²) zusammengefasst, während die Tabelle C die Kinder mit einer erniedrigten Inulin-Clearance (C_{Inulin} unter 90 ml/min/1,73 m²) aufführt.

In der Tabelle D sind die Werte einiger salzarm ernährter Kinder zusammengestellt.

Diese drei Tabellen sind in Teil a und Teil b unterteilt: Teil a enthält die Werte, die während der reinen Inulin-Infusion gemessen wurden; in Teil b sind die Messungsergebnisse aufgeführt, die während der gleichzeitigen Inulin- und PAH-Infusion ermittelt wurden.

Für die Osmolare Clearance werden "absolute" (C_{osm}) und absolut

"korrigierte" (C_{osm}) Werte angegeben. Der "korrigierte" Wert korrigiert

bezieht das "absolute" Ergebnis auf die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen (= 1,73 m²), wodurch eine altersunabhängige Vergleichsmöglichkeit gegeben wird.

Um einen besseren Überblick zu bekommen, wurden die Ergebnisse aus den Tabellen B und C in Altersgruppen zusammengefasst und die Mittelwerte errechnet. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle E. Auch diese Tabelle ist in Teil a und Teil b unterteilt; ausserdem wurden die Werte bei normaler und erniedrigter Inulin-Clearance getrennt aufgeführt.

Die Tabelle E -Teil a- wurde in 6 Altersgruppen unterteilt:

Die Kinder der 1. Gruppe sind durchschnittlich 8,8 Monate alt (0 - 1 Jahre; Anzahl: 6).

Die Kinder der 2. Gruppe sind durchschnittlich 1 Jahr und 6 Monate alt (1 - 2 Jahre; Anzahl: 6).

Die Kinder der 3. Gruppe sind durchschnittlich 2 Jahre und 7 Monate alt (2 - 3 Jahre; Anzahl: 9).

Die Kinder der 4. Gruppe sind durchschnittlich 4 Jahre und 8 Monate alt (3 - 6 Jahre; Anzahl: 10).

Die Kinder der 5. Gruppe sind durchschnittlich 7 Jahre und 6 Monate alt (6 - 10 Jahre; Anzahl: 6).

Die Kinder der 6. Gruppe sind durchschnittlich 12 Jahre und 9 Monate alt (10 - 16 Jahre; Anzahl: 7).

Die Tabelle E -Teil b- wurde ebenfalls in 6 Altersgruppen unterteilt:

Die Kinder der 1. Gruppe sind durchschnittlich 11,5 Monate alt (0 - 1 Jahr; Anzahl: 2).

Die Kinder der 2. Gruppe sind durchschnittlich 1 Jahr und 6 Monate alt (1 - 2 Jahre; Anzahl: 4).

Die Kinder der 3. Gruppe sind durchschnittlich 2 Jahre und 6 Monate alt (2 - 3 Jahre; Anzahl: 7).

Die Kinder der 4. Gruppe sind durchschnittlich 4 Jahre und 2 Monate alt (3 - 6 Jahre; Anzahl: 2).

Die Kinder der 5. Gruppe sind durchschnittlich 7 Jahre und 6,7 Monate alt (6 - 10 Jahre; Anzahl: 4).

Die Kinder der 6. Gruppe sind durchschnittlich 12 Jahre und 2,2 Monate alt (10 - 12 Jahre; Anzahl: 4).

Die Messungsergebnisse von Patienten mit erniedrigter Inulin-Clearance liessen sich wegen ihrer geringen Anzahl nur in 2 Altersgruppen unterteilen: 1. Gruppe (0 - 2 Jahre) und 2. Gruppe (2 - 16 Jahre).

Die Tabelle_F bringt eine Zusammenfassung der Ergebnisse in nur 2 Altersgruppen (0 - 2 Jahre und 2 - 16 Jahre). Zu jedem Mittelwert wird die einfache Standardabweichung und der Variationskoeffizient (VK) angegeben. Ausserdem sind die auf ihre Signifikanz geprüften Differenzen angegeben.

Tabelle B.

Messungsergebnisse bei Patienten mit einer
Inulin-Clearance über 90 ml/min/1,73 m².

Teil a : Werte bei reiner Inulin-Infusion

lfd. Nr.	Clearance Nr.	Alter Jahr:Monat	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min/	C _{osm} korrigiert ml/ min/ 1,73m ²
1	168	0 : 4	102	271,5	0,273	1,35
2	220	0 : 8	91	286,5	0,392	1,74
3	242	0 : 9	101	274,9	0,622	2,69
4	249	0 : 9	93,5	280	0,390	1,69
5	202	0 : 11	91	282,9	0,415	1,75
6	205	0 : 12	106	269,5	0,398	1,64
7	183	1 : 2	135	264,8	0,459	1,89
8	197	1 : 3				
9	167	1 : 4	98	271	0,241	1,16
10	204	1 : 7	106	281,6	0,505	2,18
11	175	1 : 7	122	265	0,475	1,64
12	227	1 : 7	139	291,6	0,752	2,36
13	199	1 : 9	119	274,8	0,485	1,47
14	187	1 : 11				
15	210	2 : 1	102	263,4	0,810	3,18
16	248	2 : 1	112	274	0,829	2,47
17	189	2 : 2				
18	237	2 : 3	95	292,5	0,812	2,55
19	191	2 : 5	134	269,2	1,030	3,02
20	186	2 : 7	94	266,5	0,642	3,37
21	164	2 : 10				
22	235	2 : 10	109	275,9	0,876	2,33
23	243	3 : 0	122	275,5	0,733	2,30
24	231	3 : 0	139	273,9	0,959	2,76
25	192	3 : 0	91	275,5	0,768	2,18
26	193	3 : 3	120	278,5	1,226	3,31
27	213	3 : 11				
28	228	3 : 11	131	268,1	1,333	3,16

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion

lfd. Nr.	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert (auf die Körper- oberfläche) ml/ min/ 1,73m ²
1				
2				
3				
4				
5	91	276,9	0,434	1,83
6	96	279,5	0,441	1,82
7	110	263,1	0,487	2,01
8	140	279,5	0,585	1,94
9				
10	107	277	0,460	1,99
11				
12				
13				
14	106	280	0,497	1,83
15	107	266	0,672	2,64
16	98	279	0,758	2,26
17	128	288,5	0,980	3,46
18				
19				
20	60	260,5	0,461	2,42
21	110	283,5	0,650	2,01
22	100	276	0,677	1,80
23	109	275	0,720	2,26
24				
25				
26				
27	96	281	0,704	1,93
28				

Tabelle B. (Fortsetzung)

Teil a: Werte bei reiner Inulin-Infusion						
lfd. Nr.	Clearance Nr.	Alter Jahr:Monat	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert ml/ min/ 1,73m ²
29	246	3 : 11	108	286,4	0,600	2,30
30	180	4 : 0	128	268	1,175	3,13
31	219	4 : 5	128	315,6	0,685	2,23
32	222	4 : 8	140	268,5	1,077	2,66
33	230	5 : 3	135	278,5	1,052	2,37
34	224	5 : 7	146	278	0,784	1,63
35	236	5 : 9	96	276,5	1,063	2,46
36	233	6 : 0	94	283,7	0,920	2,30
37	181	6 : 3	137	273	1,350	3,16
38	238	6 : 7	143	267,5	1,510	2,75
39	212	7 : 0				
40	241	7 : 0	110	275,5	1,020	2,03
41	165	8 : 0	97	277,5	0,845	1,69
42	176	8 : 2	110	307,3	2,011	3,52
43	207	8 : 3				
44	184	9 : 3	130	270	1,473	2,18
45	244	10 : 2	139	268,4	1,200	2,87
46	126	10 : 6	113	304	3,160	4,41
47	179	11 : 8	161	276,6	3,242	4,17
48	170	13 : 0	101	269,5	1,535	2,06
49	159	13 : 7	113	287	2,380	2,64
50	229	14 : 10	143	275,5	2,808	3,03
51	226	15 : 5	97	274,8	1,722	2,98

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion

lfd. Nr.	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert (auf die Körper- oberfläche) ml/ min/ 1,73m ²
29				
30				
31	122	309,6	0,681	2,22
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39	101	282,1	1,456	1,47
40	102	276	1,357	2,70
41	85	282,5	0,760	1,52
42				
43	101	275,2	1,952	3,28
44				
45				
46	100	292	2,571	3,60
47	128	275,5	2,233	2,87
48	98	272,5	1,535	2,06
49	99	279,6	2,081	2,31
50				
51				

Tabelle C.

Messungsergebnisse bei Patienten mit einer
Inulin-Clearance unter 90 ml/min/1,73 m².

Teil a : Werte bei reiner Inulin-Infusion

lfd. Nr.	Clearance Nr.	Alter Jahr:Monat	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert ml/ min/ 1,73m ²
52	201	0 : 1				
53	173	0 : 1	49	251,8	0,182	1,46
54	174	0 : 1	75	270,2	0,220	1,63
55	162	0 : 1	62	262,1	0,257	1,93
56	178	0 : 1	78	276,8	0,318	2,16
57	166	0 : 4	54	291,9	0,248	1,57
58	217	0 : 6				
59	206	0 : 7	88	276,5	0,182	0,90
60	131	0 : 7				
61	200	0 : 10				
62	214	0 : 12				
63	188	1 : 2				
64	171	1 : 10	88	268,6	0,428	1,48
65	196	1 : 11	74	292,2	0,516	1,94
66	223	2 : 7	63	268,6	0,541	1,59
67	232	3 : 10	88	278,3	0,586	2,25
68	182	4 : 8	89	274	0,504	1,23
69	209	5 : 5				
70	215	5 : 6				
71	216	7 : 5				
72	190	8 : 5				
73	247	14 : 2	32,9	293,6	1,735	2,21
74	161	16 : 1	81	275,2	0,913	1,08

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion

lfd. Nr.	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert (auf die Körper- oberfläche) ml/ min/ 1,73m ²
52	52	276	0,337	2,54
53	50	204,1	0,227	1,83
54	72	270,5	0,207	1,53
55	55,5	268	0,288	2,17
56	91	272,7	0,396	2,69
57	77	274,9	0,598	3,79
58	77	325,4	0,383	2,14
59	85	282,2	0,239	1,18
60	82	301,9	0,254	1,57
61	83	286,4	0,568	2,39
62	73	291,1	0,409	1,91
63	71	275	0,619	2,49
64				
65	73,5	274,4	0,518	1,95
66				
67				
68	103	271,2	0,844	2,06
69	61	272,5	0,988	2,48
70	44	296,8	0,343	0,86
71	68	288	1,242	2,26
72	89	277,5	1,962	3,14
73	25,9	287,6	1,461	1,86
74	72	277,3	0,947	1,12

Tabelle D.

Messungsergebnisse bei Patienten, die eine salzarme Ernährung erhielten.

Teil a : Werte bei reiner Inulin-Infusion						
lfd. Nr.	Clearance Nr.	Alter Jahr:Monat	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert ml/ min/ 1,73m ²
75	163	3 : 10	133	265	0,940	2,20
76	160	4 : 8	67	277,5	1,030	2,29
77	211	5 : 5				
78	221	6 : 1	64	263,5	0,864	1,82
79	225	7 : 2	65	274,1	1,080	2,28
80	198	8 : 5				
81	169	10 : 6	132	272,6	1,229	1,55
82	120	11 : 0				
83	218	14 : 2	106	282,2	1,792	2,26
Arithmetisches Mittel:			94,5	272,5	1,156	2,07

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion

lfd. Nr.	C _{Inulin} ml/ min/ 1,72m ²	P _{osm} mosm/ kg H ₂ O	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert (auf die Körper- oberfläche) ml/ min/ 1,72m ²
75	109	267,6	0,991	2,32
76	46,5	276	0,896	1,99
77	77	272,2	0,837	1,74
78				
79				
80	85,5	272	1,486	2,60
81				
82	86,5	254	2,125	2,55
83	88	285,3	1,770	2,23
	82,08	271,2	1,351	2,24
	Arithmetisches Mittel			

Tabelle E. Übersicht über die Mittelwerte verschiedener Altersgruppen aus Tabelle B und C.

1.) Messungsergebnisse bei Patienten mit einer Inulin-Clearance über 90 ml/min/1,73m².

Teil a : Werte bei reiner Inulin-Infusion

(Anzahl d.Fälle)	Jahre	Durchschnittl. Alter	C _{Inulin}	P _{osm}	C _{osm} absolut	C _{osm} korrigiert
lfd.Nr.		Jahre : Monate	ml/ min/ 1,73m ²		ml/ min	ml/ min/ 1,73m ²
(6)						
1;2;3; 4;5;6	0- 1	0 : 8,8	97,4	277,5	0,415	1,81
(6)						
7;9;10; 11;12;13	1- 2	1 : 6	119,8	274,8	0,486	1,78
(9)						
15;16;18; 19;20;22; 23;24;25	2- 3	2 : 7	110,9	274,0	0,829	2,68
(10)						
26;28;29; 30;31;32; 33;34;35;36	3- 6	4 : 8,1	122,6	280,2	0,991	2,55
(6)						
37;38;40; 41;42;44	6-10	7 : 6,5	121,2	278,5	1,366	2,55
(7)						
45;46;47; 48;49;50; 51	10-16	12 : 9	123,8	279,4	2,292	3,17

2.) Messungsergebnisse bei Patienten mit einer Inulin-Clearance unter 90 ml/min/1,73m².

(8)						
53;54;55; 56;57;59; 64;65	0- 2	0 : 7,5	71,0	273,8	0,294	1,63
(5)						
66;67;68; 73;74	2-16	8 : 3	70,8	277,9	0,856	1,67

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion

(Anzahl d.Fälle)	Jahre	Durchschnittl. Alter Jahre : Monate	C _{Inulin} ml/ min/ 1,73m ²	P _{osm}	C _{osm} absolut ml/ min	C _{osm} korrigiert ml/ min/ 1,73m ²
lfd.Nr.						
(2) 5;6	0- 1	0 : 11,5	93,5	278,2	0,437	1,82
(4) 7;8;10; 14	1- 2	1 : 6	115,7	274,9	0,507	1,94
(7) 15;16;17; 20;21;22; 23	2- 3	2 : 6	101,7	275,5	0,725	2,41
(2) 27;31	3- 6	4 : 2	109,0	295,3	0,692	2,07
(4) 39;40;41; 43	6-10	7 : 6,7	97,2	278,9	1,381	2,24
(4) 46;47;48; 49	10-16	12 : 2,2	106,2	279,9	2,105	2,71
(13) 53;54;55;56; 57;58;59;60; 61;62;63;65	0-2	0 : 6,8	72,5	277,1	0,388	2,17
(7) 68;69;70; 71;72;73;74	2-16	8 : 10	66,1	281,6	1,112	1,97

Tabelle F. Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht über die statistische Auswertung.

1.) Messungsergebnisse bei Patienten mit einer Inulin-Clearance über 90 ml/min/1,73 m².

Teil a : Werte bei reiner Inulin-Infusion

Zeile	Anzahl der Fälle	Jahre	C _{osm} absolut ml/ min	Standard VK		C _{osm} korrigiert ml/ min/1,73m ²	Standard VK	
				ab- weichung	%		ab- weichung	%
1	(12)	0- 2	0,447	+0,146	32,8	1,80	+0,43	24,0
2	(32)	2-16	1,300	±0,706	54,3	2,72	±0,63	23,2
3	(44)	0-16	1,083	±0,667	61,7	2,47	±0,72	29,2

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin+PAH-Infusion

4	(6)	0- 2	0,484	+0,055	11,4	1,90	+0,10	5,1
5	(17)	2-16	1,191	±0,665	55,8	2,40	±0,63	26,2
6	(23)	0-16	1,007	±0,650	64,5	2,27	±0,59	25,9

2.) Messungsergebnisse bei Patienten mit einer Inulin-Clearance unter 90 ml/min/1,73 m².

Teil a : Werte bei reiner Inulin-Infusion

7	(8)	0- 2	0,294	+0,121	41,1	1,63	+0,38	23,7
8	(5)	2-16	0,856	±0,517	60,4	1,67	±0,54	32,4
9	(13)	0-16	0,510	±0,423	82,9	1,65	±0,43	26,3

Teil b : Werte bei gleichzeitiger Inulin+PAH-Infusion

10	(13)	0- 2	0,388	+0,147	37,9	2,17	+0,65	30,2
11	(7)	2-16	1,112	±0,512	46,0	1,97	±0,78	39,8
12	(20)	0-16	0,641	±0,472	73,6	2,10	±0,69	32,8

Folgende Differenzen wurden auf ihre Signifikanz geprüft:

(Bewertung: 0,05 ≥ p bedeutet: Die Differenz ist signifikant)

Zeile	Differenz	Berechnungsergebnis	Beurteilung
1:2	0,447 / 1,300	0,001 > p	signifikant
1:2	1,80 / 2,72	0,001 > p	signifikant
3:9	1,083 / 0,510	0,01 > p > 0,005	signifikant
3:9	2,47 / 1,65	0,001 > p	signifikant
3:6	2,47 / 2,27	0,20 > p > 0,10	nicht signifikant
4:5	1,90 / 2,40	0,05 = p	signifikant
10:11	2,17 / 1,97	0,60 > p > 0,50	nicht signifikant
9:12	1,65 / 2,10	0,02 > p > 0,01	signifikant

B. Graphische Darstellungen

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse graphisch dargestellt werden:

Die Abbildung I zeigt das Verhalten der Osmolaren Clearance in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Patienten mit normaler Inulin-Clearance während einer Inulin-Infusion (siehe Tabelle E Teil a). Die durchgezogene Linie gibt die auf die Körperoberfläche bezogenen Ergebnisse an. Während der ersten beiden Lebensjahre wird ein fast gleiches Niveau von 1,81 bzw. 1,78 ml/min/1,73 m² beibehalten. Im dritten Lebensjahr steigt die Kurve sehr steil an auf einen Wert von 2,68 ml/min/1,73 m². Die Kurve bleibt etwa bis zum 8. Lebensjahr auf dieser Höhe (2,55; 2,55 ml/min/1,73m²), um dann allmählich auf Erwachsenenwerte anzusteigen (3,17 ml/min/1,73 m²).

Die gestrichelte Linie in Abbildung I zeigt das Verhalten der absoluten Osmolaren Clearance: Nach einem deutlichen Steilerwerden der Kurve ebenfalls im 3. Lebensjahr steigt diese dann stetig und fast linear an.

In Abbildung II wird die Abhängigkeit der Osmolaren Clearance vom Lebensalter in ähnlicher Weise dargestellt. Es handelt sich hier jedoch um Patienten mit normaler Inulin-Clearance während einer gleichzeitigen Inulin- und PAH-Infusion (siehe Tabelle E teil b). Die ausgezogene Linie der auf die Körperoberfläche korrigierten Werte zeigt gegen Ende des 2. Lebensjahres den in Abbildung I bereits beobachteten steilen Anstieg auf allerdings geringere Werte (2,41 ml/min/1,73 m²), um dann nach geringfügigem Absteigen (2,07 ml/min/1,73 m²) allmählich und kontinuierlich anzusteigen. Die durch die unterbrochene Linie dargestellten Ergebnisse der absoluten Osmolaren Clearance steigen fast linear an; lediglich im 3. und 4. Lebensjahr findet sich ein kurzes Stagnieren der Kurve. (0,725; 0,692 ml/min)

Das Verhalten der Kurven in den Abbildungen I und II zeigt, daß die Werte in Tabelle B, die während einer reinen Inulin-Infusion

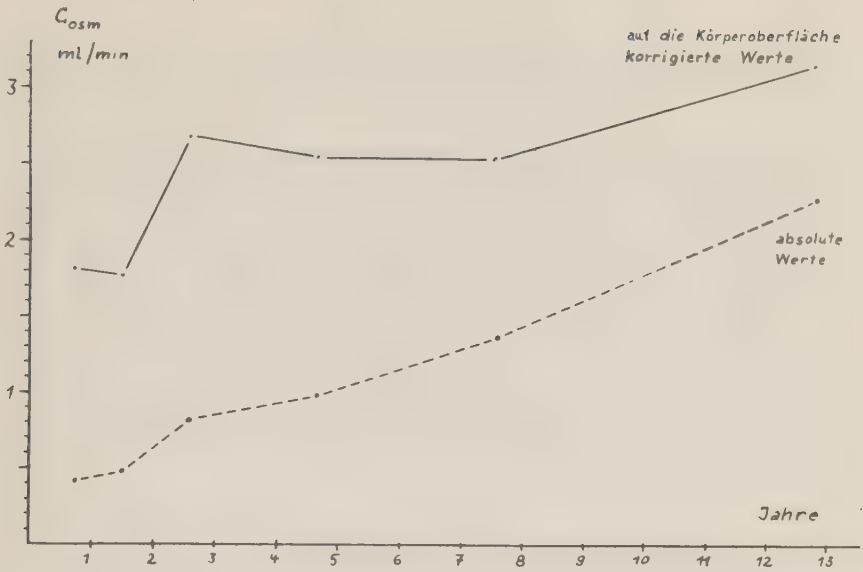


Abbildung I

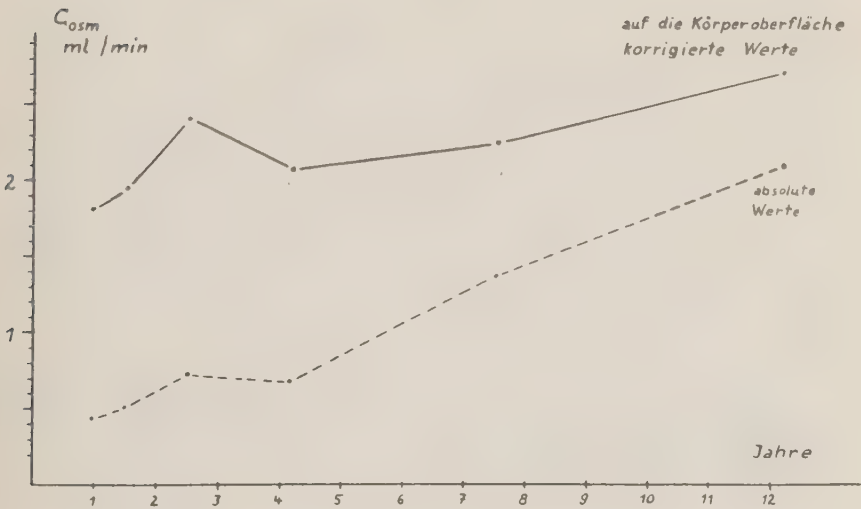


Abbildung II

und während einer gleichzeitigen Inulin- und PAH-Infusion ermittelt wurden, ähnliche Tendenzen aufweisen.

Die Abbildung III stellt die absoluten und auf die Körperoberfläche korrigierten Werte der Osmolaren Clearance bei Kindern über 2 Jahren während einer reinen Inulin-Infusion dar: Die korrigierten Werte liegen etwa auf gleicher Höhe in einem auch rechnerisch gesicherten Normalbereich ($2,72 \pm 0,63$ Variationskoeffizient: 23,2 %), dessen obere Grenze dem Erwachsenenwert ($3,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nahekommt. Demgegenüber zeigen die absoluten Werte ein kontinuierliches Ansteigen. Der in Tabelle F -Zeile 2- angegebene Normalbereich von $1,300 \pm 0,706$ ist wesentlich ausgedehnter, was durch den hohen Variationskoeffizienten (VK= 54,3 %) verdeutlicht wird.

In der Abbildung IV ist der eben ermittelte Normalbereich der auf die Körperoberfläche korrigierten Werte bei Kindern über 2 Jahren eingezeichnet und zu den absoluten und korrigierten Werten von den Kindern unter 2 Jahren in Beziehung gesetzt worden. Dabei zeigt sich, daß auch die korrigierten Werte bei Kindern unter 2 Jahren deutlich niedriger sind, und nur einige Ergebnisse im Gebiet des Normalbereiches für die älteren Kinder liegen. Die beiden Abbildungen III und IV zeigen die Zweckmäßigkeit des Bezugssystems auf die Körperoberfläche. Die auf die Körperoberfläche bezogenen Werte der Abbildung III liegen schon ab 2. Lebensjahr nur wenig unter den Erwachsenenwerten, wobei ein einheitliches Niveau gehalten wird. Die entsprechenden absoluten Werte steigen von sehr niedrigen Werten allmählich an; rechnerisch ergibt sich ein ausgedehnter Normalbereich. Daß die auf die Körperoberfläche korrigierten Werte der Abbildung IV deutlich unterhalb des späteren Normalbereichs liegen, spricht nicht gegen das Korrektursystem; die Werte sind tatsächlich niedriger, wie später gezeigt wird.

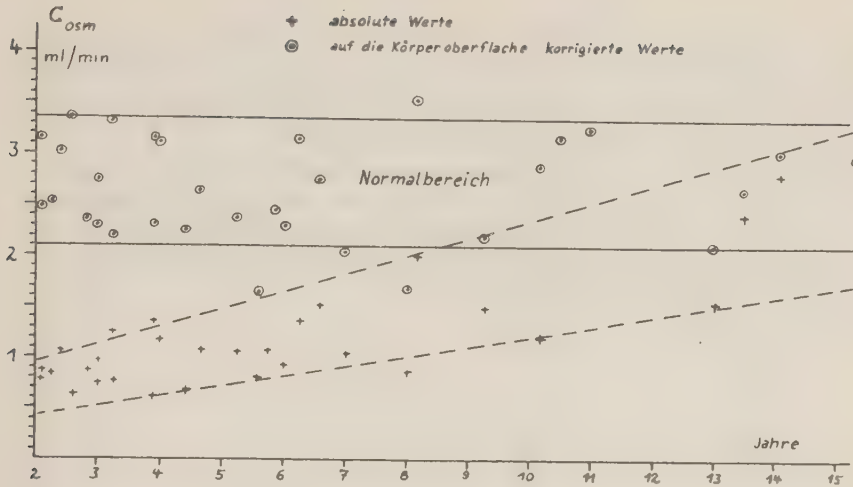


Abbildung III

Werte bei Kindern über 2 Jahren

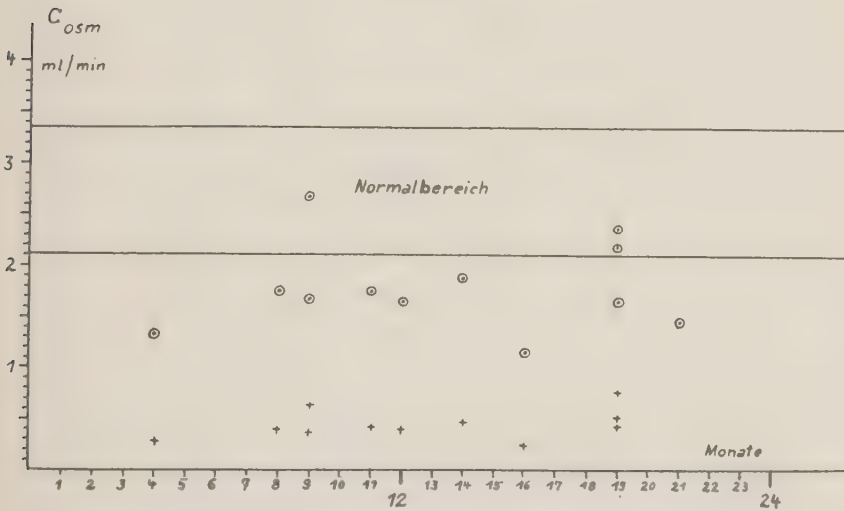


Abbildung VI

Werte bei Kindern unter 2 Jahren

In der Abbildung V wird die Abhängigkeit der Osmolaren Clearance von der Inulin-Clearance darzustellen versucht. Die breite Streuung lässt jedoch die Behauptung einer wechselseitigen Beziehung zwischen Inulin- und Osmolarer Clearance nicht zu. Sicherlich gibt es einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Clearancearten; denn das Ultrafiltrat ist sozusagen das Rohmaterial für die sich anschliessende osmotische Klärarbeit der Nieren. Dieser Zusammenhang reicht zur Aufstellung einer regelrechten Relation jedoch nicht aus.

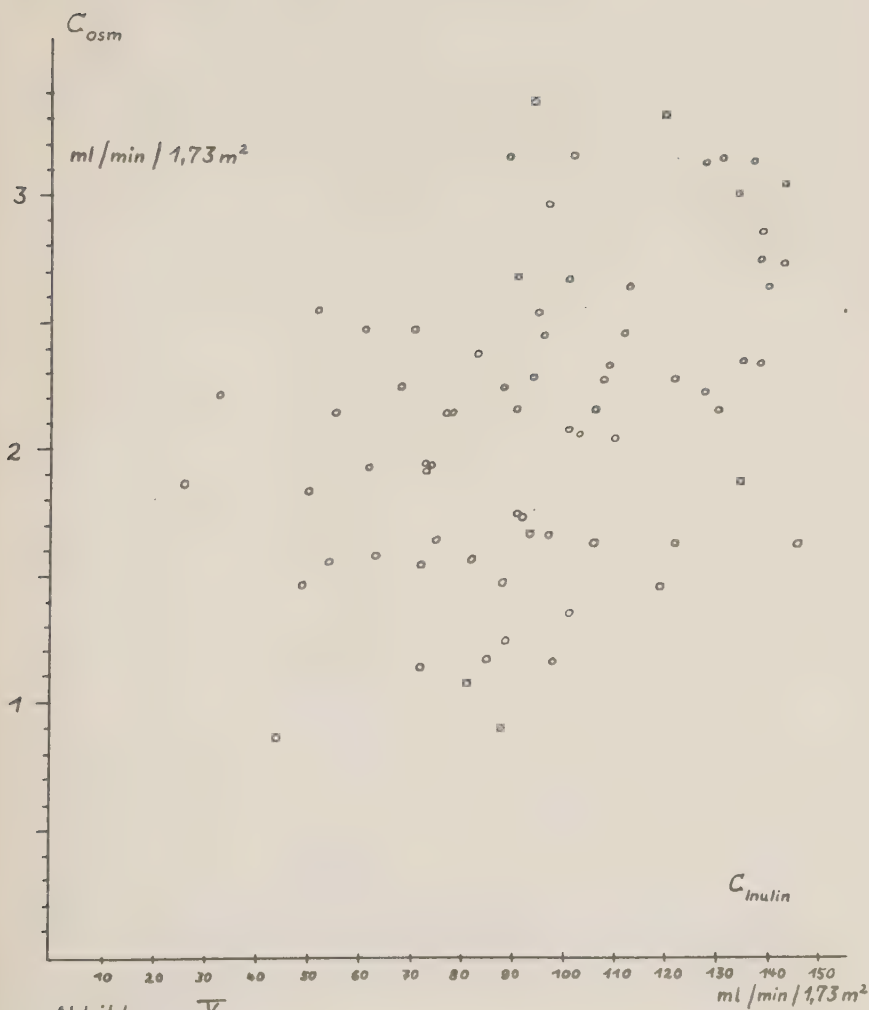


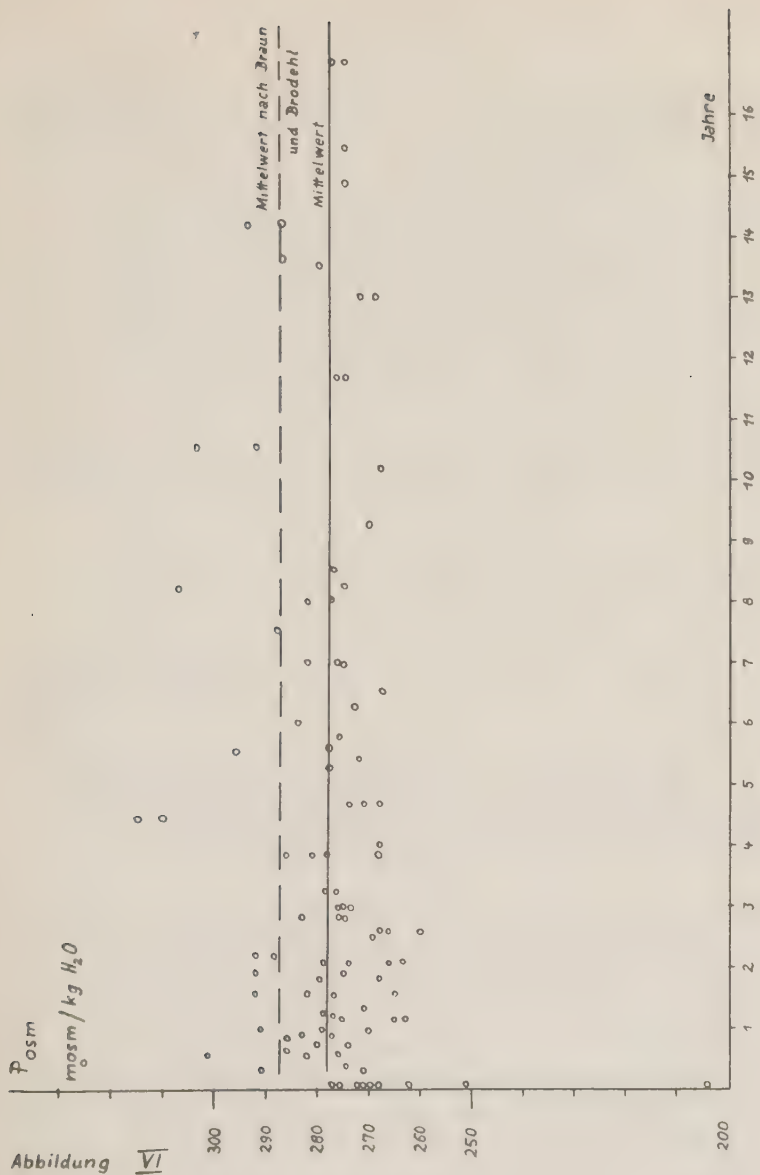
Abbildung V

In der Abbildung VI sind sämtliche Werte für die Serumosmolalität eingetragen. Die ausgezogene Linie gibt den errechneten Mittelwert an ($277,1 \text{ mosm/kg H}_2\text{O} \pm 13,5 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$, Variationskoeffizient $4,9 \%$).

B r a u n und B r o d e h l (mündliche Angabe; unveröffentlicht) ermittelten mit dem gleichen Messgerät, jedoch ohne die Hydrierungsbedingungen, wie sie bei der Clearance-Untersuchung bestehen, für die Serumosmolalität folgenden Mittelwert:

$287,5 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$.

Dieser Wert ist mit einer gestrichelten Linie in die Abbildung VI eingetragen.



In der Abbildung VII sind die Unterschiede der Serumosmolalitäten dargestellt: Der jeweils linke Block gibt den Wert der Serumosmolalität in der Altersgruppe 0-2 Jahre, der rechte Block für die Altersgruppe 2-16 Jahre an.

Der 1.) Doppelblock zeigt die Verhältnisse bei reiner Inulin-Infusion mit einer Inulin-Clearance über $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Der 2.) Doppelblock zeigt die Verhältnisse bei reiner Inulin-Infusion mit einer Inulin-Clearance unter $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Der 3.) Doppelblock zeigt die Verhältnisse bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion mit einer Inulin-Clearance über $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Der 4.) Doppelblock zeigt die Verhältnisse bei gleichzeitiger Inulin- und PAH-Infusion mit einer Inulin-Clearance unter $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Der 5.) Block gibt den Mittelwert der Serumosmolalitäten bei den salzarm ernährten Kindern an.

Bei allen Darstellungen fällt auf, daß die Serumosmolalität in der Altersgruppe 0-2 Jahre niedriger liegt. Deutlich erniedrigt ist ebenfalls die Serumosmolalität bei den salzarm ernährten Kindern.

Diesen Beobachtungen darf man jedoch nicht zuviel Gewicht beimessen: Die Abbildung VI zeigt die Streuung der Messungsergebnisse für P_{Osm} , und sie gibt auch keinen Hinweis auf ein Ansteigen der Serumosmolalität mit zunehmendem Lebensalter.

Die Abbildung VIII stellt die Werte der salzarm ernährten Kinder graphisch dar. Die obere Linie entspricht dem Mittelwert der Osmolaren Clearance während einer reinen Inulin-Infusion ($2,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), die untere Linie gibt den Mittelwert bei einer gleichzeitigen Inulin- und PAH-Infusion an ($2,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Obwohl der Eindruck entsteht, daß die Werte für die Osmolare Clearance bei salzarm ernährten Kindern niedriger liegen, hat diese Beobachtung infolge der geringen Patientenzahl nur wenig Aussagewert.

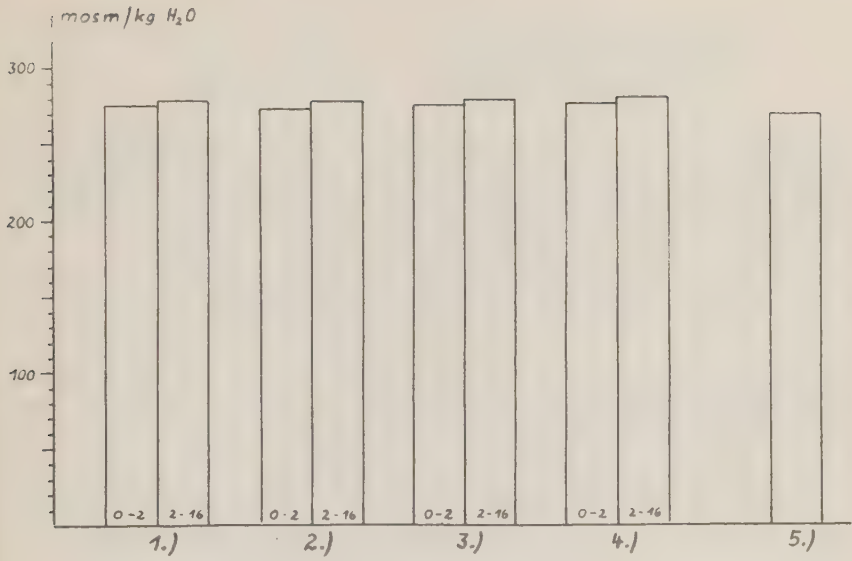


Abbildung VII

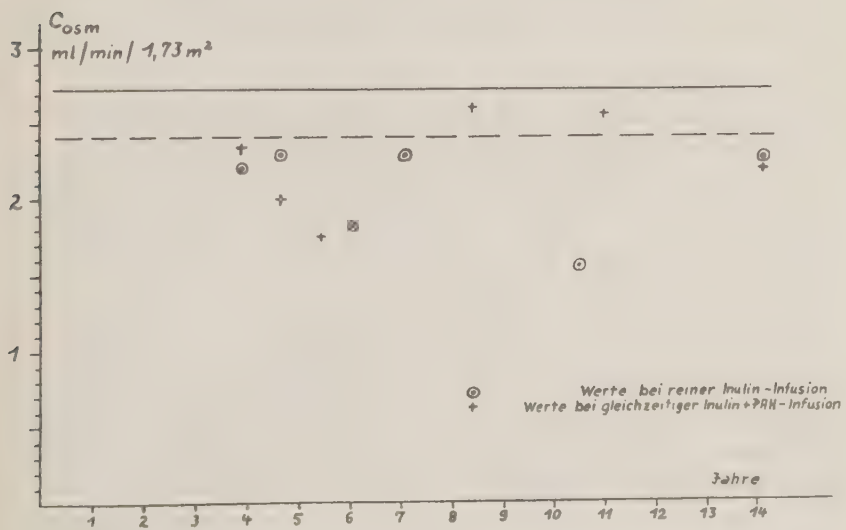


Abbildung VIII

IV. D I S K U S S I O N

Bei der Durchsicht der Tabellen B und C fällt zunächst die bekannte Tatsache auf, daß die Inulin-Clearance-Werte im Säuglingsalter nach Korrektur entsprechend der Körperoberfläche im Vergleich zu den Erwachsenen-Normwerten niedriger liegen:

Während des 1. Lebensjahres werden für C_{Inulin} höchstens Werte um $100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ erreicht. Wie früher erwähnt gibt H u n g e r l a n d (1954) an, daß die Glomerulumfiltration in der Neugeborenenperiode nur halb so groß wie die des Erwachsenen sei (Inulin-Clearance des Neugeborenen: etwa 13 - 40 % der Inulin-Clearance des Erwachsenen). Im allgemeinen erreiche sie erst am Ende des 1. Lebensjahres die Erwachsenenwerte.

F r i e d e r i s z i k (1954, Tab.XIII) machte ähnliche Beobachtungen: Keiner der von ihm untersuchten Säuglinge hatte eine höhere Inulin-Clearance als $100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

R u b i n (1949) fand demgegenüber bereits in den ersten Lebensmonaten den Erwachsenen vergleichbare Werte für das Glomerulumfiltrat.

Die in den Tabellen B und C aufgestellten Inulin-Clearance-Werte sind also mit früheren Beobachtungen durchaus vergleichbar.

Beim Aufstellen der Tabellen wurde zwischen Patienten mit erniedrigter Inulin-Clearance ($C_{\text{Inulin}}_{\text{unter}} 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und solchen mit normaler Inulin-Clearance ($C_{\text{Inulin}}_{\text{über}} 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) unterschieden.

Nachdem oben festgestellt wurde, daß im 1. Lebensjahr eine Inulin-Clearance von $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und weniger durchaus "normal" ist, sind die auf die Körperoberfläche korrigierten Werte für C_{osm} in der Tabelle B (Altersgruppe 0-1 Jahre: Mittelwert: $1,81 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und Tabelle C (Altersgruppe 0-1 Jahre Mittelwert: $1,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im ersten Lebensjahr gleichwertig zu beurteilen:

Sie lassen sich zu einem Mittelwert von 1,71 ml/min/1,73 m^2 vereinigen.

Bei entsprechendem Vorgehen im Falle der absoluten Werte der Osmolaren Clearance (Altersgruppe 0-1 Jahre: Mittelwerte: 0,415 bzw. 0,234 ml/min) ergibt sich ein Mittelwert von 0,324 ml/min.

Die weiteren Werte für die "normale" Osmolare Clearance in den verschiedenen Altersgruppen ergeben sich aus der Tabelle E (Teil a und b). Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen I und II graphisch dargestellt. Besonders auffällig ist dabei in beiden Abbildungen der steile Anstieg der Kurve gegen Ende des 2. Lebensjahres.

Anders betrachtet fällt bei der Durchsicht der Tabelle B auf, daß von 18 Werten für die auf die Körperoberfläche korrigierte Osmolare Clearance während der ersten beiden Lebensjahre nur 4 Ergebnisse über 2,0 ml/min/1,73 m² liegen; bei den entsprechenden 49 Werten des 3. - 16. Lebensjahres befinden sich nur 6 Ergebnisse unterhalb dieses Wertes.

Auch bei der Signifikanzberechnung der Differenz der Mittelwerte für die auf die Körperoberfläche korrigierte Osmolare Clearance in Tabelle E (Teil a) in der Altersgruppe 0-2 Jahre (Mittelwert: 1,80 ml/min/1,73 m²) und der Altersgruppe 2-16 Jahre (Mittelwert: 2,72 ml/min/1,73 m²) ergibt sich eine hohe Signifikanz von $0,001 > p$. Die Differenz der entsprechenden absoluten Werte der Osmolaren Clearance (Mittelwerte: 0,447 bzw. 1,300 ml/min) zeigten ebenfalls die hohe Signifikanz von $0,001 > p$.

Wie schon in der Fragestellung erwähnt, fanden sich in der gesichteten Literatur keine Untersuchungen über die Osmolare Clearance im Kindesalter, die zum Vergleich hätten herangezogen werden können.

Die Beobachtung, daß die Werte der Osmolaren Clearance in den ersten beiden Lebensjahren verhältnismässig niedrig sind, um am Ende des 2. Lebensjahres stark ansteigend ein höheres Niveau zu erreichen, von dem aus ein konstanter Anstieg auf die Erwachsenenwerte festzustellen ist, soll im folgenden Abschnitt zu deuten versucht werden:

Die Osmolare Clearance wird errechnet nach der Formel:

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}}$$

Die Höhe der Osmolaren Clearance ist also direkt abhängig von der Menge der im Harn ausgeschiedenen osmotisch wirksamen Bestandteile (errechnet durch $U_{\text{osm}} \cdot V$) und indirekt proportional der osmotischen Beladung des Blutsersums.

In der Abbildung VI und bei der Durchsicht der Tabellen fällt die relativ geringe Streuung der P_{osm} -Werte auf.

Als Mittelwert für die Osmolalität sämtlicher Serumproben ergibt sich 277,1 mosm/kg H_2O . Da die Werte in den Tabellen wiederum Mittelwerte aus 2 - 3 Messungen sind, stammt obiger Wert aus rund 250 Serumproben. Die (einfache) Standardabweichung beträgt $\pm 13,5$ mosm; der Variationskoeffizient zeigt mit 4,9 % die geringe Streuung der Serumosmolalität an.

Der in dieser Arbeit erstellte Mittelwert für die Serumosmolalität ist niedriger als entsprechende Werte anderer Untersucher: Die Plasmaosmolalität wird normalerweise mit 300 mosm/kg H_2O angegeben. So übernahm K ö h l e r (1960) diesen Wert sozusagen als Konstante für P_{osm} in ihre Formel für die "Freiwasser-Clearance" auf.

G r a m (1924) gibt als Normalbereich der Gefrierpunktserniedrigung des Serums $\Delta T = 0,555 - 0,570$ °C und einen Mittelwert von $0,562$ °C an. Das entspricht einer Osmolalität von $298,7 - 306,8$ mosm/kg H_2O (Mittelwert: 302,5 mosm/kg H_2O).

1950 ermittelten S u n d e r m a n und B o e r n e r ebenfalls auf kryoskopischem Wege $\Delta T = 0,535 - 0,555$ °C und einen Mittelwert von $0,547$ °C entsprechend $287,9 - 298,7$ mosm/kg H_2O mit einem Mittelwert von 294,4 mosm/kg H_2O .

Nach einer mündlichen, unveröffentlichten Angabe fanden B r a u n und B r o d e h l (1966) für die Serumosmolalität einen Mittelwert von 287,5 mosm/kg H_2O . Dieser Wert wurde mit dem gleichen Osmometer ermittelt, der auch für die Messungen dieser Arbeit benutzt wurde. Den von B r a u n und B r o d e h l unter-

-suchten Kindern war jedoch keine Flüssigkeit parenteral zugeführt worden.

Zwischen diesem letzten Wert und dem in dieser Arbeit ermittelten Mittelwert für die Serumosmolalität besteht noch eine Differenz von 10,4 mosm/kg H_2O . Dieser Unterschied lässt sich sicherlich mit der Flüssigkeitszufuhr durch die während einer Clearance-Untersuchung laufenden Infusionen erklären.

Da sich die Serumosmolalität als ziemlich konstanter Wert mit nur geringer Streuung herausgestellt hat, ist es leicht einzusehen, daß P_{osm} auf die Höhe der Osmolaren Clearance nur sehr geringen Einfluss hat. Da in der Abbildung VII ausserdem der Eindruck entsteht, daß die P_{osm} -Werte in den ersten beiden Lebensjahren niedriger liegen als in der Altersgruppe 2-16 Jahre, müssten wegen des reziproken Verhaltens von P_{osm} zu C_{osm} eher höhere Werte für die Osmolare Clearance in den beiden ersten Lebensjahren zustandekommen.

Folglich ergibt sich also eine direkte Abhängigkeit der Osmolaren Clearance von der Höhe der Ausscheidung osmotisch wirksamer Bestandteile im Harn; errechnet durch den Faktor $U_{osm} \cdot V$.

In der Abbildung IX wird diese Abhängigkeit der Osmolaren Clearance von der Höhe des Faktors F ($F = U_{osm} \cdot V$) graphisch dargestellt.

Die Höhe des Faktors F lässt sich aus den Tabellen B, C und D durch die Multiplikation von P_{osm} mit dem absoluten Wert von C_{osm} errechnen.

Zur Aufstellung der Abbildung IX wurde allerdings der Faktor F zur Kontrolle unmittelbar aus den Messungsprotokollen ermittelt.

Die in der Abbildung IX entstandene, nahezu lineare Kurve unterstreicht deutlich, daß die Osmolare Clearance fast ausschliesslich und direkt von der Ausscheidung osmotisch wirksamer Bestandteile im Harn abhängig ist.

Für die weitere Betrachtung ist die Arbeit von G l a t z e l (1967) sehr aufschlussreich. Bei der Untersuchung der Osmolalität des morgendlichen Nüchternharns von Säuglingen und



Abbildung IX

Kleinkindern fand sich ein ähnlicher Kurvenverlauf wie in Abbildung I und II: Während des ersten Lebensjahres kommt es nach anfänglichem Stagnieren der Kurve zu einem deutlichen Osmolalitätsanstieg im Harn mit einem Kurvengipfel im 2. Lebensjahr.

Es ist ausserdem eine durch viele Arbeiten gesicherte Beobachtung (H u n g e r l a n d 1964), daß der Neugeborene und der junge Säugling einen Harn von niedriger osmolarer Konzentration bereitet. In der Einleitung war ausserdem gesagt worden, daß der Neugeborene seine geringe Konzentrationsfähigkeit nicht durch eine vermehrte Harnmenge auszugleichen vermag; es wird von einer "physiologischen Isostenurie".

Diese niedrige osmolare Harnkonzentration des Neugeborenen und des jungen Säuglings ist unterschiedlich erklärt worden: Einmal käme eine physiologische Insuffizienz der Niere in Frage, die durch die in der Einleitung dargestellten anatomischen Verhältnisse durchaus zu erklären wäre. Es wird zum Beispiel angeführt, daß die anatomische Entwicklung der Nieren erst im 2. - 3. Lebensjahr vollkommen abgeschlossen sei. Diese Zeitangabe würde gut zum Verhalten der Osmolaren Clearance passen. Die Beobachtung, daß das Glomerulumfiltrat bereits gegen Ende des 1. Lebensjahres die Erwachsenenwerte erreicht, könnte ebenfalls durch die zu diesem Zeitpunkt abgeschlossene anatomische Entwicklung der Glomerula erklärt werden.

Weiterhin könnte die geringe Harnosmolalität während des ersten Lebensabschnittes auf dem geringen Gehalt der Säuglingsnahrung an osmotischen Substanzen beruhen. Denn der durch 2/3 Milch ernährte Säugling erhält eine Nahrung, deren Osmol-Gehalt im Vergleich zur späteren Breikost gering ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wird bei einigen salzarm ernährten Kindern ein erniedrigter Wert für die Osmolare Clearance und auch für die Serumosmolalität gefunden. Das könnte ebenfalls als ein Hinweis auf die Nahrungsabhängigkeit der Harnosmolalität und der Osmolaren Clearance betrachtet werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß Natrium und Chlorid (vgl. G l a t z e l 1967) nur etwa 35 % der osmotisch wirksamen Harnbestandteile ausmachen.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird bei 83 Kindern der Universitätskinderklinik Bonn die Osmolare Clearance bestimmt. Die Osmolalität in Harn und Serum wurde kryoskopisch mit einem neuartigen Gerät gemessen, das sich durch Inanspruchnahme einer geringen Substanzmenge (0,1 ml), durch kurze Messungszeit (3 Min.) und durch hohe Messgenauigkeit ($\pm 1-2\%$) auszeichnet.

In einem Vorversuch wird festgestellt, daß sich die Osmolalität von Harn und Serum durch Tiefgefrieren nicht ändert.

Für die Osmolare Clearance wird bei Kindern unter 2 Jahren (Anzahl: $n = 12$) folgender Mittelwert aufgestellt:

$$C_{\text{osm}} = 1,80 \pm 0,43 \text{ ml/min/1,73 m}^2$$

Für Kinder von 2 - 16 Jahren ($n = 32$) ergibt sich:

$$C_{\text{osm}} = 2,72 \pm 0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2.$$

Diese Werte entstanden bei Clearance-Untersuchungen, in deren Verlauf eine Inulin-Infusion angelegt war. In anderen Fällen wurde Inulin mit PAH gemeinsam infundiert; auch dabei ergaben sich ähnliche Werte: Für Kinder unter 2 Jahren ($n = 6$):

$$C_{\text{osm}} = 1,90 \pm 0,10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$$

Für Kinder über 2 Jahren ($n = 17$):

$$C_{\text{osm}} = 2,40 \pm 0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$$

Beide Differenzen erwiesen sich bei der statistischen Berechnung als signifikant ($0,001 > p$ bzw. $0,05 = p$).

Diese bisher angegebenen Ergebnisse gelten für Kinder mit normaler Glomerulumfiltration. Bei Kindern mit eingeschränkter glomerulärer Filtration (C_{Inulin} unter $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) werden deutlich erniedrigte Werte gefunden ($n = 23$). Ebenfalls erniedrigt ist die Osmolare Clearance bei einigen ($n = 9$) salzarm ernährten Kindern. Eine Übersicht der Ergebnisse befindet sich in der Tabelle F.

Für die Osmolalität des Serums wurde ein durchschnittlicher Wert von $277,1 \pm 13,5 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$ ermittelt. Die Werte anderer Autoren liegen sämtlich höher. Zur Erklärung wird die Hydrämie während der Clearance-Untersuchung (Infusionen) angeführt.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) Braun, L. und J. Brodehl unveröffentlichte, mündliche Angabe (1966)
- 2.) Brod, J. "Die Niere"
VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin (1964)
- 3.) Frey, J.
+ S. Schirmeister
+ H. Henning "Die Clearance der Harnfixasumme
unter verschiedensten Absonde-
rungsarten der gesunden Niere
und ihre Beziehungen zur renalen
Wasserbearbeitung"
Naunym-Schmiedbergs-Archiv
223, 107 (1954)
- 4.) Friederiszick, F.K. "Nieren-Clearance-Untersuchungen
im Kindesalter"
S. Karger Verlag, Basel/New York
(1954)
- 5.) Glatzel, J. "Über den Anteil der osmotisch
wirksamen Substanzen an der Ge-
samtosmolalität des morgendli-
chen Nüchternharns im Säuglings-
und Kindesalter"
Dissertation, Med. Fak. Bonn
Universitäts-Kinderklinik
(1967)
- 6.) Gram, H.C. zitiert nach Documenta Geigy (7)
S. 518
Am. J. med. Science
168, 511 (1924)
- 7.) Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen
(1960)
- 8.) Hargitay, B.
+ W. Kuhn "Das Multiplikationsprinzip als
Grundlage der Harnkonzentrierung
in der Niere"
Zeitschrift für Elektrochem.
55, 539 (1951)
- 9.) Hungerland, H. "Harnorgane" aus J. Brock
"Biologische Daten für den Kin-
derarzt" - Grundzüge einer Bio-
logie des Kindesalters.
Bd. II 9. Kapitel
Springer Verlag (1954)
- 10.) Köhler, J. "Die Bestimmung der Osmolarität
des Harns und der Clearance des
freien Wassers im Kindesalter
mit Hilfe der Kryoskopie"
Diss. Med. Ak. Magdeburg
(1960)

- 11.) Kuhn, W. "Das Haarnadelgegenstromprinzip als Grundlage der Harnkonzentration in der Niere"
Klinische Wochenschrift
37, 997 (1959)
- 12.) Rein, H. "Physiologie des Menschen"
+ M.Schneider Springer Verlag Berlin
15.Auflage (1964)
- 13.) Rubin, M.J. "Maturation of renal function in
+ E.Bruck Childhood: Clearance-Studie"
+ M.Rapoport J.Clin.Invest.
28, 1144 (1949)
- 14.) Stalder, G. "Clearance-Untersuchungen im Kindesalter. Methodik und Befunde"
in Hottinger, Berger(Basel)
"Moderne Probleme der Pädiatrie"
Teil VI S.Karger Verlag Basel
195 (1960)
- 15.) Sunderman, F.W. zitiert nach Documenta Geigy
+ W.Boerner Normal Values in Clinical Med.
Philadelphia S.99 (1950)
- 16.) Ullrich, K.J. "Untersuchungen zum Problem der
+ F.O.Drenck-hahn Harnkonzentrierung und Harnverdünnung"
+ K.H.Jarausch Pflüg.Arch.ges.Physiologie
261, 62 (1955)
- 17.) Ullrich, K.J. "Untersuchungen zum Problem der
+ K.H.Jarausch Harnkonzentrierung und Harnverdünnung"
Pflüg.Arch.ges.Physiologie
262 537 (1956)
- 18.) Ullrich, K.J. "Physiologie der Harnkonzentrierung und -verdünnung"
in: "Diurese und Diuretika"
Ciba Springer-Verlag (1959)
- 19.) Vesterdal, j. "A simple method of estimating the Inulin and PAH-Clearances in newborn Infants"
Acta paedriat.
37, 421 (1949)
- 20.) Wesson, L.G. "Effect of osmotic and mercurial
+ W.P.Anslow diuresis on simultaneous water-diuresis"
Amer.J.Physiol.
170 255 (1952)

- 21.) Wirz, H.
"Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere"
Helv. physiol. Acta
14, 353 (1956)
- 22.) Wirz, H.
"Die Niere als Regulator des Osmotischen Druckes"
in: Hottinger-Berger (Basel)
"Moderne Probleme der Pädiatrie"
Teil VI
S.Karger-Verlag Basel/New York
86 (1960)

Lebenslauf

Am 3.11.1939 wurde ich in Düsseldorf als Sohn des damaligen Gerichtsassessors und jetztigen Amtsgerichtsdirektors Heinrich Dyckmans und seiner Ehefrau Martha, geb. Trapet, geboren.

1948 zogen wir nach Kleve. Von 1950 bis 1959 besuchte ich das staatl. altsprachliche Gymnasium zu Kleve, wo ich 1959 das Abitur bestand.

Nach 3 Semestern Geodäsiestudium an der Universität Bonn wechselte ich das Studienfach und studierte von 1960 - 1966 Medizin ebenfalls an der Universität in Bonn. Im Juli 1966 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich die Bestallung als Arzt am 31.8.1968.

Seit dem 22.2.1968 bin ich mit der Medizinalassistentin Doris Burghardt verheiratet.

